

US Patent Application based on PCT/EP03/11819
"ANTI-AHESIVE COATING FOR TREATING BANDAGES"

English translation of abstract of DE 100 06 125

A modified micro-cellulose is described, which comprises a composite of a partially crystalline cellulose and a modified silicon dioxide gel, and a method for producing the modified micro-cellulose is described.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 06 125 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 08 L 1/02
C 08 L 83/00
C 08 K 3/34

②1 Aktenzeichen: 100 06 125.7
②2 Anmeldetag: 11. 2. 2000
④3 Offenlegungstag: 23. 8. 2001

DE 100 06 125 A 1

⑦1 Anmelder:
Feinchemie GmbH Sebnitz, 01855 Sebnitz, DE

⑦4 Vertreter:
v. Bezold & Sozien, 80799 München

⑦2 Erfinder:
Süß, Wolfgang, Prof.Dr., 04779 Wermsdorf, DE;
Böttcher, Horst, Prof.Dr., 01169 Dresden, DE;
Kallies, Karl-Heinz, 01855 Sebnitz, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 197 08 096 C2
DE 196 51 096 A1
WO 99 15 155 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Modifizierte Mikrocellulose

⑤7 Es wird eine modifizierte Mikrocellulose beschrieben, die ein Komposit aus teilkristalliner Cellulose und einem modifizierten Silliziumdioxidgel umfasst, und ein Verfahren zu deren Herstellung beschrieben.

DE 100 06 125 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine modifizierte Mikrocellulose und ein Verfahren zur Herstellung derselben. Das Komposit kann als Hilfsstoff in der Pharmazie, Kosmetik, Nahrungsmittelindustrie, Bio- und Gentechnologie verwendet werden.

Es ist bekannt, daß mikrokristalline Cellulose (M. C.), die durch partielle Hydrolyse von Cellulosen unter Bedingungen erhalten wird, bei denen nur die amorphen Bereiche dieser teilkristallinen Polysaccharide angegriffen und aufgelöst werden, ein bewährtes pharmazeutisches Hilfsmittel bei allen Tablettierverfahren, in der Dragierung, der Kapselbefüllung, der Suspensions- und Emulsionsherstellung ist. Darüber hinaus wird M. C. in großem Umfang in der Nahrungsmittelindustrie z. B. als Trägermatrix für Instantprodukte, als Riesel- oder Dispergierhilfsmittel, Bindemittel, Füll- Fließ-, Sprengmittel, Stabilisator oder Verdicker sowie als Adsorbens bzw. Filter bei chromatographischen und anderen Trennverfahren eingesetzt.

M. C. ist als Tablettierungshilfsstoff in vielen kommerziellen Zubereitungen vertreten. Derartige Hilfsstoffe sind zur Realisierung des technologischen Prozesses und zur Erzielung patientengerechter Darreichungsformen unverzichtbar. Neben seinen zahlreichen vorteilhaften Eigenschaften als Bindemittel (inert, farblos, gute Wirkstoffverträglichkeit, physiologische und ökologische Unbedenklichkeit) besitzt M. C. eine Reihe von Nachteilen (z. B. geringe Dichte, ungenügende Druck- und Abriebfestigkeit, Feuchteempfindlichkeit, schlechtes Fließverhalten), die in der Regel den Einsatz von Hilfsstoffmischungen (z. B. Mischungen mit Stärke, Lactose, Gelatine oder synthetischen Polymeren) erforderlich machen. Auch anorganische Zusatzstoffe wie Alumosilikate oder SiO_2 -Dispersionen in Form von Aerosilen finden Verwendung, die das Quellverhalten regulieren und die mechanischen Eigenschaften der Tabletten verbessern. Als Beispiele für derartige vielkomponentigen Zubereitungen, die M. C. und kolloidales SiO_2 enthalten, wurden Granulate (EP 1996-202289 19960814), Tabletten mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung (WO 1997-DK 582 19971218), Wirkstoff-Träger (US 1991-642099 19910116; US 1979-65317 19790809) bereits beschrieben. Derartige vielkomponentige Zubereitungen besitzen für eine pharmazeutischen Produktion zahlreiche Nachteile, insbesondere mangelnde Reproduzierbarkeit und Qualitätsschwankungen durch differierende Qualitäten der Einsatzprodukte, durch unvermeidbare Unterschiede in der Einwaage, Vermischung, Mahlung, Granulierung und Verpressung.

Der Trend in der Galenik geht darum dahin, die Anzahl der Hilfsstoffe in einer Zubereitung zu verringern und dafür deren Funktionalität zu erhöhen. In diesem Sinne gibt es in jüngster Zeit Bemühungen, die o. g. Nachteile von M. C. durch eine Behandlung mit kolloidalem SiO_2 ("silicified microcrystalline cellulose") zu verbessern. (B. E. Sherwood, J. B. Becker, Pharm. Technol. 1998, 22, 183-94). Allerdings führt das eingeschränkte Beschichtungsverhalten (Aerosile bilden keine geschlossenen Filme) und die damit in Zusammenhang stehende geringere Bindung des kolloidalen Siliziumdioxids an die M. C.-Oberfläche zu Problemen, da während der Verarbeitung mit Wirkstoffen Entmischungserscheinungen und damit verbunden Dosierungsungenauigkeiten auftreten können.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Mittel zur Modifizierung der M. C. zu finden, mit dem die Nachteile der herkömmlichen Mittel überwunden werden können und das die Möglichkeit bietet, M. C. in beliebigem Umfang zu modifizieren und zu funktionalisieren.

Diese Aufgabe wird durch ein Komposit aus teilkristalliner Cellulose und einem modifizierten Siliziumdioxidgel gemäß Anspruch 1 gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine modifizierte Mikrocellulose, die ein Komposit aus teilkristalliner Cellulose und einem modifizierten Siliziumdioxidgel umfasst. Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen modifizierten Mikrocellulose sind in den Unteransprüchen definiert.

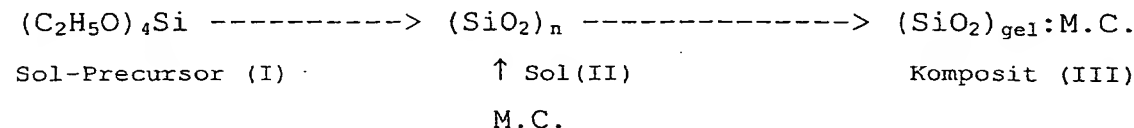
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen modifizierten Mikrocellulose sowie Beispiele für Anwendungen der erfindungsgemäßen modifizierten Mikrocellulose.

Überraschenderweise konnte die Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst werden, dass Komposite aus teilkristalliner (mikrokristalliner) Cellulose und einem modifizierten Siliziumdioxidgel gebildet werden. Dazu können teilkristalline Cellulose verwendet werden, die aus einem Cellulosehydrolysat mit einem Polymerisationsgrad vorzugsweise zwischen 30 und 400 bestehen. Die Kompositbildung erfolgt durch einen Sol-Gel-Prozess (vgl. C. J. Brinker, G. Scherer, Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel-Processing, Academic Press Inc., Boston 1990), d. h. durch eine Behandlung der suspendierten mikrokristallinen Mikrocellulose mit einem reinem oder modifizierten SiO_2 -Sol (II) wird nach Neutralisation und Trocknung das entsprechende reine oder modifizierte SiO_2 -Gel auf der Celluloseoberfläche gleichmäßig abgeschieden und ein SiO_2 -M.C.-Komposit (III) gebildet, z. B.

Hydrolyse

Gelbildung

(Polykondensation)



Der Vorteil des Verfahrens besteht darin, dass Nanosole (II) hervorragende Filmbildner sind und eine enge Wechselwirkung mit der M. C.-Oberfläche eingehen. Darüber hinaus besteht ein weiterer großer Vorteil gegenüber dem Stand der Technik darin, dass die Sole und damit die Komposite in weiten Grenzen modifiziert werden können, wenn man z. B. den Precursor (I) mit Alkyl- oder Dialkyl-alkoxysilanen R-Si(OR)_3 oder $\text{R}_2\text{Si(OR)}_2$ bzw. anderen Metallalkoholaten oder -salzen, z. B. denen von Al, Zr oder Ti, mischt und cohydrolysiert, wodurch Komposite gebildet werden, in denen das SiO_2 -Gel mit R-SiO_n , R_2SiO_n , Al_2O_3 , ZrO_2 oder TiO_2 modifiziert ist, wobei R = H, Alkyl-, Aryl-, Epoxy-alkyl- oder Aminoalkylgruppen und n = 1.5 oder 1 bedeuten.

Die Eigenschaften der modifizierten Mikrocellulose können durch das Massenverhältnis Mikrocellulose zu modifiziertem Siliziumdioxidgel im Komposit je nach Anwendungszweck verändert werden. Das Verhältnis M. C. zu SiO_2 beträgt

im allgemeinen 1 : 0.01 bis 1; mit steigendem SiO_2 -Anteil steigt die Härte des Komposits und das Quellvermögen sinkt. Es erweist sich als weiterer großer Vorteil gegenüber dem Stand der Technik, dass es möglich ist, in das Komposit Farbstoffe, Indikatoren, pharmazeutische Wirkstoffe oder biologisch aktive Reagenzien einzubetten und damit dessen Multifunktionalität weiter zu erhöhen. Durch die Wahl der Zusammensetzung läßt sich eine gezielte Freisetzung der eingebetteten Komponente erreichen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Komposite erfolgt in folgenden Schritten:

- (1) Inprägnierung der suspendierten Mikrocellulose mit dem entsprechenden modifizierten Siliziumdioxid-Nanosol, das durch saure oder alkalische Hydrolyse von Tetraalkoxysilan (I), ggf. modifiziert durch substituierte Alkoxysilane, Metallalkoholate oder Metallsalze, erhalten wird,
- (2) ggf. Zusatz von festen oder gelösten einzubettenden Farbstoffen, Indikatoren, pharmazeutischen Wirkstoffen oder biologisch aktiven Reagenzien,
- (3) Gelierung durch Neutralisation, Fluoridionen-Katalyse, Erwärmen oder Lösungsmittel-Verdampfung.
- (4) Trocknen, Mahlen, Sieben.

Die Vorteile der so erhaltenen modifizierten Mikrocellulose gegenüber dem Stand der Technik bestehen

- (i) in der steuerbaren Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, d. h. erhöhte Dichte, stark verbesserte Druck- und Abriebfestigkeit, geringe Feuchteempfindlichkeit und verringerte Quellung, verbessertes Fließverhalten
- (ii) in der Erzielung einer Multifunktionalität durch chemische Modifizierbarkeit der SiO_2 -Gele durch R-SiO_n , R_2SiO_n , Al_2O_3 , ZrO_2 oder TiO_2
- (iii) in der Erzielung einer Multifunktionalität durch physikalische Modifizierung durch Einbettung von Farbstoffen, Indikatoren, pharmazeutischen Wirkstoffen oder biologisch aktiven Reagenzien

Durch Sol-Gel-Modifizierung der mikrokristallinen Cellulose lassen sich folgende Vorteile gegenüber kommerziellen Vergleichsprodukten (vgl. Tabelle 1) erzielen:

1. Der SiO_2 -Sol-Gel-Überzug ist fester mit der M. C. verbunden. Nicht an der Oberfläche gebundenes Siliziumdioxid (Abrieb) kann praktisch vermieden werden. Entmischungserscheinungen bei der weiteren Verarbeitung treten nicht auf.
2. Die Sol-Gel-Technik ermöglicht die Modifizierung des Überzugsmaterials. Produkt 3 mit Anteilen Al_2O_3 (vgl. Beispiele und Tabelle 1) zeigt nach Verpressung eine deutlich höhere Bruchfestigkeit der daraus hergestellten Tabletten bei deutlich besserer plastischer Deformation bezogen auf derzeit verfügbare kommerzielle Produkte. Produkt 3 vereinigt in sich die für die Tablettenherstellung positiven Eigenschaften der M. C. bezüglich der Komprimierbarkeit mit einer sehr hohen Festigkeit der Formlinge. Das ermöglicht einen sparsameren Hilfsstoffeinsatz.
3. Die Sol-Gel-Technik ermöglicht die direkte Einarbeitung von anderen Substanzen, so dass Hilfsstoffe nach Maß hergestellt werden können.
4. Die Sol-Gel-Technik ermöglicht die direkte Einarbeitung von Wirkstoffen, so dass die entstehenden Wirkstoff-Hilfsstoff-Komposite direkt weiterverarbeitet werden können.

Die Verwendung der modifizierten Mikrocellulose kann vorzugsweise für folgende Zwecke erfolgen:

- Einsatz als Trägermaterial zur Immobilisierung von Farbstoffen, Indikatoren, pharmazeutischen Wirkstoffen oder biologisch aktiven Stoffen in der Pharmazie, Kosmetik, Nahrungsmittelindustrie, Bio- und Gentechnologie
- Einsatz als Hilfsstoff bei pharmazeutischen und kosmetischen Formulierungen sowie als Stabilisator von Suspensionen und wärmestabilen O/W-Emulsionen
- Nutzung als chromatographisches Trägermaterial vorzugsweise in der Säulenchromatographie sowie als Filtermaterial und Adsorbens.

Ausführungsbeispiel

Modifizierte Mikrocellulose 1-3

1. Herstellung der Sole

reines SiO_2 -Sol A

89.44 g Tetraethoxysilan, 344 ml Ethanol und 86 ml 0.01 n HCl werden 24 h bei Raumtemperatur gerührt (ca. 5.2% SiO_2 in ca. 85% Ethanol)

organisch modifiziertes SiO_2 -Sol B

80.41 g Tetraethoxysilan, 9.89 g 3-Glycidyloxy-propyltrimethoxysilan (Fluka 50040), 344 ml Ethanol, 86 ml 0.01 n HCl werden 24 h bei Raumtemperatur gerührt (ca. 5.2% SiO_2 -R- $\text{SiO}_3/2$ in ca. 85% Ethanol)

DE 100 06 125 A 1

Alumosilikat-Sol C

9,46 g $\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ werden in 86 ml Wasser und 344 ml Ethanol gelöst und unter Rühren innerhalb von 10 min 80,41 g Tetraethoxysilan zugegeben und bei Raumtemperatur 24 h gerührt (ca. 5,2% $\text{SiO}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$ in ca. 85% Ethanol).

2. Kompositherstellung

Zu 192,3 g der Sole A-C werden 6 ml 0,1% Ammoniaklösung zugefügt und damit 490 g mikrokristalline Cellulose imprägniert. Nach 30 min Trocknung bei 60°C erfolgt anschließendes Mahlen und Sieben erhält und man die modifizierten Komposite 1-3.

3. Auswertung

Die Eigenschaften der Produkte 1-3 im Vergleich mit dem Stand der Technik zeigt folgende Tabelle 1:

Tabelle 1

Produkt	GK (Mpa) ⁴	BW / ° ⁵	KW / ° ⁶	VR / % ⁷	BF / N ⁸
1	140,86	29,5	58,4	2,02	220,8
2	120,55	29,7	57,8	2,05	158,9
3	98,52	28,2	72,1	2,35	234,0
SMCC50 ¹	122,38	30,5	65,9	4,36	176,8
SMCC90 ²	105,28	30,5	66,1	3,82	174,2
MCC ³	77,22	34,7	67,9	-	166,6

¹) SMMC50 (Silifizierter mikrokristalline Cellulose, Prosolv50, Penwest Pharmac., Bodenheim)

²) SMMC90 (Silifizierter mikrokristalline Cellulose, Prosolv90, Penwest Pharmac., Bodenheim)

³) MMC (Mikrokristalline Cellulose, Vivapur 102, Rettenmaier, Weißenborn)

⁴) GK = Gegenkraft zur plastischen Deformation; je kleiner der Zahlenwert, um so besser ist die Komprimierbarkeit der Substanz

⁵) BW = Böschungswinkel; Maß für die Fließfähigkeit des Produktes, d. h. kleinere Winkel zeigen eine bessere Fließfähigkeit

⁶) KW = Kontaktwinkel; zeigt die Benetzbarkeit mit wässrigen Lösungen an; je kleiner der Winkel, um so besser ist die Benetzbarkeit. Im Falle von Tablettenmasse ist eine gute Benetzung mit Magen/Darm-Saft für die Auflösung im Organismus wichtig.

⁷) VR = Veraschungsrückstand; thermogravimetrisch bestimmt nach Abtrennung feinanteiliger Produkte durch Wind-sichtung. Je größer VR, um so weniger fest ist der Überzug auf der mikrokristallinen Cellulose.

⁸) BF = Bruchfestigkeit nach Verpressung zu Tabletten unter gleichen Bedingungen.

Patentansprüche

1. Modifizierter Mikrocellulose, die ein Komposit aus teilkristalliner Cellulose und einem modifizierten Siliziumdioxidgel umfasst.

2. Modifizierter Mikrocellulose gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die teilkristalline Cellulose ein Cellulosehydrolysat mit einem Polymerisationsgrad zwischen 30 und 400 umfasst.

3. Modifizierter Mikrocellulose gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Siliziumdioxidgel mit R-SiO_n , R_2SiO_n , Al_2O_3 , ZrO_2 oder TiO_2 modifiziert ist, worin R = H, Alkyl-, Aryl-, Epoxy-alkyl- oder Aminoalkylgruppen und n = 1,5 oder 1 bedeuten.

4. Modifizierter Mikrocellulose gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis Mikrocellulose zu modifiziertem Siliziumdioxidgel im Komposit 1 : 0,01 bis 1 beträgt.

5. Modifizierter Mikrocellulose gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in das Komposit Farbstoffe, Indikatoren, pharmazeutische Wirkstoffe oder biologisch aktive Reagenzien eingebettet sind.

6. Verfahren zur Herstellung einer modifizierten Mikrocellulose nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, mit folgenden Schritten:

(1) Imprägnierung der suspendierten Mikrocellulose mit dem entsprechenden modifizierten Siliziumdioxid-Nanosol, das durch saure oder alkalische Hydrolyse von Tetraalkoxysilan, ggf. modifiziert durch substituierte Alkoxysilane oder Metallalkoholate, erhalten wird,

(2) ggf. Zusatz von festen oder gelösten einzubettenden Farbstoffe, Indikatoren, pharmazeutischen Wirkstoffen oder biologisch aktiven Reagenzien

DE 100 06 125 A 1

(3) Gelierung durch Neutralisation, Fluorid-Zusatz, Erwärmen oder Lösungsmittel-Verdampfung

(4) Trocknen, Mahlen, Sieben.

7. Verwendung einer modifizierten Mikrocellulose nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einer nach Anspruch 6 hergestellten Mikrocellulose als Trägermaterial zur Immobilisierung von Farbstoffen, Indikatoren, pharmazeutischen Wirkstoffen oder biologisch aktiven Stoffen in der Pharmazie, Kosmetik, Nahrungsmittelindustrie, Bio- und Gentechnologie, Hilfsstoff bei pharmazeutischen und kosmetischen Formulierungen, Stabilisator von Suspensionen und wärmostabilen O/W-Emulsionen chromatographisches Trägermaterial vorzugsweise in der Säulenchromatographie, Filtermaterial und Adsorbens.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -